



PROTOCOLLO DI STUDIO

Gravi Cerebrolesioni Acquisite: fattori prognostici e qualità della cura

Versione 2.0

Ranica, 15 maggio 2023

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE.....	3
1.1 QUADRO GENERALE DI RIFERIMENTO	3
1.2 IL GRUPPO TIREZIA.....	4
2. OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	4
2.1 OBIETTIVO PRIMARIO E VARIABILI DI ESITO	4
2.2 OBIETTIVO SECONDARIO	5
3. DISEGNO DELLO STUDIO	5
4. CENTRI PARTECIPANTI E POPOLAZIONE DELLO STUDIO	5
4.1 CENTRI PARTECIPANTI.....	5
4.2 POPOLAZIONE DELLO STUDIO	5
5. PIANO DELLO STUDIO E METODI	5
5.1 DURATA DELLO STUDIO.....	5
5.2 RACCOLTA DATI.....	5
5.3 CONTROLLO DI QUALITÀ DEI DATI.....	6
5.4 ANALISI STATISTICHE	6
5.5 DIMENSIONE CAMPIONARIA.....	8
6. MONITORAGGIO DELLO STUDIO.....	8
7. CONSIDERAZIONI ETICHE	8
7.1 RACCOLTA DATI ED ANALISI.....	8
7.2 SICUREZZA DEL DATABASE	9
7.3 CONSENSO INFORMATO.....	9
8. ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO.....	10
8.1 COMITATI	10

1. INTRODUZIONE

1.1 Quadro generale di riferimento

Per **Grave Cerebrolesione Acquisita** si intende un danno al cervello provocato da un evento acuto, occorso dopo la nascita, che può provocare menomazioni, temporanee o permanenti, sulla sfera motoria, sensitiva, cognitiva, emozionale o comportamentale. Spesso queste menomazioni si traducono in **disabilità permanenti** di varia entità, che condizionano, anche pesantemente, la qualità della vita e i costi assistenziali. A questo proposito è importante distinguere le lesioni di **origine traumatica** da quelle di **origine non traumatica**, dal momento che portano a menomazioni e disabilità differenti, anche in relazione alla diversa distribuzione di età dei pazienti.

In Italia, purtroppo, non esistono statistiche affidabili sull'epidemiologia del fenomeno. Dai dati della letteratura internazionale è tuttavia possibile affermare che si tratta di uno dei maggiori problemi di salute nel mondo occidentale. In Inghilterra, ad esempio, l'incidenza delle Gravi Cerebrolesioni Acquisite nel 2013-14 è stata di circa 500 casi/100.000 abitanti, più del doppio di quella dell'infarto acuto del miocardio.

Dietro a questi numeri, che danno solo l'idea della consistenza del fenomeno, vi sono la **sofferenza** e il **dolore** di molte persone. Non solo di chi ha subito il danno cerebrale ma di tutta la sua famiglia e della sua rete di prossimità, professionale e sociale, spesso segnate per sempre da questo evento.

La presa in carico di un paziente affetto da Grave Cerebrolesione Acquisita è estremamente complessa e si articola in diverse fasi, ognuna caratterizzata da obiettivi e interventi specifici. Alla **fase acuta**, in cui prevalgono i trattamenti intensivi rianimatori e neurochirurgici e dove l'obiettivo principale, oltre alla sopravvivenza del paziente, è la minimizzazione delle menomazioni conseguenti ai danni primari e secondari, fa seguito una **fase post-acuta**, di stampo prettamente **riabilitativo**. Questa viene opportunamente suddivisa in una fase post-acuta **precoce** e una **tardiva** poiché, ancora una volta, cambiano sia le finalità sia le tipologie e i contesti degli interventi. Se, infatti, nel periodo immediatamente successivo alla fase acuta gli obiettivi sono principalmente il recupero dell'autonomia delle funzioni vitali (metabolico-nutrizionale, cardiocircolatoria, respiratoria), la prevenzione delle complicanze e la diminuzione delle menomazioni, nella fase più tardiva gli interventi sono orientati al recupero di attività più complesse della vita quotidiana. Infine, nella maggior parte dei casi, permangono disabilità che rendono necessari interventi socio-sanitari a lungo termine, volti a facilitare il reinserimento familiare, sociale, scolastico e lavorativo.

Purtroppo, a fronte dell'assoluta rilevanza per il paziente e la sua famiglia della fase post-acuta riabilitativa, la documentazione dell'efficacia dei diversi interventi oggi disponibili è molto scarsa. Le ragioni sono molteplici. Da un lato bisogna rilevare un'oggettiva difficoltà a trattare questo ambito assistenziale con gli strumenti, un po' riduttivi, della *evidence based medicine*, dove si tende a isolare specifici trattamenti per valutarne l'efficacia nel contesto di sperimentazioni randomizzate. Un simile approccio mostra qualche limite in un contesto dove gli interventi sono necessariamente integrati, multidimensionali e pensati per potenziarsi a vicenda. Da un altro lato l'estrema complessità degli esiti, anch'essi multidimensionali e inevitabilmente imperniati su un alto grado di soggettività, rappresenta un ulteriore ostacolo all'adozione degli schemi classici di valutazione oggettiva di efficacia. Sia come sia, questa mancanza di documentazione sulla reale utilità degli interventi ha portato ad una rilevante **eterogeneità** sia degli approcci riabilitativi adottati a livello dei singoli centri sia addirittura dei modelli organizzativi assistenziali in vigore nelle diverse Regioni italiane. Questa situazione si ripercuote inevitabilmente sui pazienti, che hanno **differenti opportunità di trattamento** solo in funzione del centro da cui vengono presi in carico o della Regione in cui vivono.

È dunque della massima importanza inaugurare un programma di ricerca che, tenendo conto delle specificità di questo particolare ambito assistenziale, provi a valutare in modo scientificamente rigoroso la portata delle diverse strategie e dei

diversi percorsi di cura riabilitativa per i pazienti colpiti da Gravi Cerebrolesioni Acquisite. Il primo passo di un simile programma è necessariamente quello di identificare i più importanti **fattori prognostici** per questi pazienti e quantificare il loro contributo in tal senso. La disponibilità di una prognosi attendibile, infatti, è la prima condizione per realizzare valutazioni comparate dell'efficacia di trattamenti (quello che in letteratura viene definito *comparative effectiveness research*) a partire dai dati raccolti nella pratica clinica quotidiana, nonché per sviluppare indicatori di qualità dell'assistenza che consentano di individuare centri di eccellenza e valutare così la resa di approcci integrati di presa in carico dei pazienti.

1.2 Il gruppo Tiresia

Tiresia (Gruppo italiano per la ricerca clinica in medicina riabilitativa) è una rete di unità di riabilitazione italiane che ha lo scopo di promuovere e realizzare progetti di ricerca indipendenti, orientati alla valutazione e al miglioramento della qualità dell'assistenza e ad un più razionale uso delle risorse in questo particolare ambito assistenziale.

2. OBIETTIVO DELLO STUDIO

2.1 Obiettivo primario e variabili di esito

Lo scopo principale di questo progetto è identificare i **fattori prognostici** a medio e medio-lungo termine per i pazienti con Gravi Cerebrolesioni Acquisite e valutarne l'impatto. Dal momento che l'ambito del progetto è quello della riabilitazione, per prognosi non si intende qui la probabilità di sopravvivenza, ma piuttosto la previsione sulla capacità di recuperare alcune funzioni fondamentali per la miglior ripresa possibile dopo l'evento acuto e la **minimizzazione della disabilità**.

Per la comparazione dell'efficacia degli interventi è stato applicato un duplice approccio.

Da un lato, sono state scelte tre variabili di outcome proprie della riabilitazione della Grave Cerebrolesione Acquisita:

1) la **rimozione della cannula tracheostomica**, che viene considerata avvenuta con successo se il paziente non deve essere ricannulato entro 7 giorni;

2) il raggiungimento del **controllo del tronco**, per cui il paziente deve essere in grado di mantenere la posizione seduta per almeno 60 secondi, su un piano rigido, con gli arti inferiori in appoggio, ma senza appoggio da parte degli arti superiori e senza appoggio posteriore del tronco;

3) l'**alimentazione totale per os**, con la si quale intende un'alimentazione per via orale con sufficiente apporto calorico.

La motivazione della scelta di tali variabili è legata sostanzialmente a tre aspetti. In primis, rappresentano obiettivi basilici e primari di trattamento nel percorso di recupero dell'autonomia della persona con Grave Cerebrolesione Acquisita, essendo comuni alla stragrande maggioranza dei pazienti ricoverati nelle Unità di riabilitazione per Gravi Cerebrolesioni Acquisite (UGCA). In secondo luogo, sono tipicamente obiettivi interprofessionali per il raggiungimento dei quali diverse professionalità presenti nelle UGCA sono ingaggiate (medico, infermiere, fisioterapista, logopedista, terapeuta occupazionale, ad esempio), per cui è necessario che le unità operative abbiano la capacità di organizzare gli interventi in modi e in tempi efficaci. Da ultimo, comportano, quando raggiunti, una drastica riduzione della necessità di assistenza del soggetto e permettono il prosieguo del processo riabilitativo verso il recupero di funzioni ed attività più complesse, come la fonazione e la comunicazione verbale, l'autonomizzazione nell'assunzione dei pasti, il recupero della capacità di trasferirsi ed eventualmente deambulare.

Dall'altro lato, si è deciso di valutare l'outcome del paziente anche da un punto di vista più avanzato, considerando tre dimensioni: la capacità cognitiva, la disabilità e l'autonomia. Per valutare questi aspetti, si è scelto di inserire la rilevazione di 3 diverse scale validate, rispettivamente: l'Oxford Cognitive Screen (OCS), la Glasgow Outcome Scale – Extended (GOSe) e la Supervision Rating Scale (SRS).

Queste variabili di esito principali sono da valutare a **4 e a 12 mesi di distanza dall'evento acuto**, per poter verificare l'evoluzione del paziente nel corso del tempo.

2.2 Obiettivo secondario

Obiettivo secondario dello studio è quello di sviluppare indicatori di **qualità dell'assistenza** da mettere a disposizione dei partecipanti.

3. DISEGNO DELLO STUDIO

Studio osservazionale, multicentrico, di tipo prospettico.

4. CENTRI PARTECIPANTI E POPOLAZIONE DELLO STUDIO

4.1 Centri partecipanti

Tutte le Unità di riabilitazione per Gravi Cerebrolesioni Acquisite (UGCA) aderenti al gruppo Tiresia sono eleggibili e invitate a partecipare.

4.2 Popolazione dello studio

Tutti i pazienti ammessi nelle unità partecipanti per tutta la durata dello studio sono considerati eleggibili e, una volta acquisito il consenso al trattamento dei dati personali, dovranno essere reclutati secondo quanto previsto da questo protocollo.

Saranno esclusi i pazienti ammessi in UGCA trascorse più di 14 settimane dall'evento scatenante la grave cerebrolesione.

5. PIANO DELLO STUDIO E METODI

5.1 Durata dello studio

Dopo 2 mesi necessari per l'avvio del progetto, si prevede di raccogliere i dati dei pazienti ammessi in UGCA per 30 mesi, a cui se ne aggiungeranno ulteriori 12 per concludere il follow-up dell'ultimo paziente reclutato. Lo studio si chiuderà 4 mesi dopo il termine della raccolta dati, per poter dedicare tale periodo alle analisi.

La durata complessiva dello studio è quindi di 4 anni.

5.2 Raccolta dati

Per la raccolta dati dello studio sarà sviluppata un'apposita scheda elettronica, dove verranno raccolti i principali dati clinico-anamnestici all'ammissione del paziente in UGCA. Poiché la valutazione degli outcome primari sarà fatta a 4 e a 12 mesi dall'evento acuto, i dati clinici dei pazienti verranno raccolti nuovamente a 4 mesi. Questi ultimi serviranno ad alimentare i modelli di predizione all'outcome a 12 mesi.

In allegato viene riportata la scheda di raccolta dati, che si compone di tre sezioni: la scheda di ingresso, quella a 4 mesi e quella a 12.

Si specifica che, ad un anno dall'evento acuto, il follow-up eseguito sarà di tipo telefonico (o in tele-visita laddove vi sarà la possibilità), per una valutazione complessiva della riabilitazione avvenuta nell'arco dei 12 mesi, con particolare riguardo alle competenze cognitivo-comportamentali.

Verranno inoltre raccolte informazioni riguardo le caratteristiche strutturali e organizzative dei centri, per meglio delineare il contesto in cui viene erogata l'assistenza.

5.3 Controllo di qualità dei dati

In ogni UGCA, un medico esperto sarà responsabile del protocollo e dell'integrità dei dati. Durante l'immissione dei dati sarà possibile accedere ad un manuale operativo indicizzato, attraverso un semplice clic. Inoltre, la definizione dettagliata delle variabili da raccogliere verrà visualizzata in modo semplice e rapido.

Un complesso sistema di validazione garantirà la massima qualità dei dati. Il primo livello di controlli sarà attivo in background, e seguirà tre diverse regole: *raggruppamento*, *visibilità condizionale* e *mutua esclusività* delle variabili. I controlli di secondo livello entreranno in funzione durante la raccolta dei dati e comprenderanno: *controlli di completezza*, *avvisi di possibili errori* e di *errori certi*. Le regole per definire gli avvisi e gli errori verranno continuamente riviste e implementate, sulla base dei suggerimenti degli utenti, e saranno di cinque tipologie: *validità*, *plausibilità*, *congruenza logica*, *congruenza clinica*, *congruenza della definizione*.

Sarà possibile registrare dati incoerenti o non plausibili, ma questi verranno contrassegnati come problematici da un indicatore sullo stato di completamento dei dati di ogni singolo paziente registrato. Sono previsti tre livelli, che si applicheranno indipendentemente a ciascuna scheda: *Status 1*, presenza di errori e/o avvisi non risolti; *Status 2*, dati incompleti; *Status 3*, dati completi e corretti.

I dati di ciascuna UGCA verranno sincronizzati con il server del Centro di Coordinamento (presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS) ogni 12 ore ed elaborati centralmente alla ricerca di *incongruenze epidemiologiche* che non possono essere rilevate automaticamente durante l'immissione dei dati.

Per garantire il reclutamento di tutti i pazienti eleggibili, verrà inviata una richiesta di chiarimento ai centri con una significativa eterogeneità nel numero di ricoveri mensili (valutata dal coefficiente di variazione e dal test Chi-quadrato).

Un rapporto sulla qualità dei dati di ogni singolo centro, che riporta tutte le richieste non risolte, verrà prodotto due volte all'anno e inviato ai centri. Nel caso di un valore elevato di uno qualsiasi dei problemi sopra elencati (valori mancanti, avvisi non risolti, errori, incongruenze epidemiologiche, reclutamento eterogeneo dei pazienti), le singole UGCA verranno contattate e, se necessario, visitate da un monitor per identificare le criticità e fornire consigli e ulteriore formazione.

Dopo aver superato il sistema di controllo di qualità appena descritto, i dati delle UGCA con almeno sei mesi di dati validi verranno uniti per formare il database dello studio, pronto per le analisi statistiche.

5.4 Analisi statistiche

Le analisi statistiche verranno condotte dal Centro di Coordinamento Tiresia. La proporzione verrà utilizzata come statistica descrittiva per le variabili categoriche e ordinali, la mediana e l'intervallo inter-quartili per le variabili ordinali e continue, la media e deviazione standard per le variabili continue. Gli intervalli di confidenza al 95% verranno calcolati per ogni stima di interesse.

L'analisi principale dello studio è volta ad identificare i fattori prognostici per le misure di outcome funzionale e cognitivo definite nel paragrafo 2.1. In particolare, si identificheranno i fattori associati con:

- il raggiungimento dei 3 obiettivi del percorso di riabilitazione: la decannulazione, il controllo del tronco e l'alimentazione totale per os;
- un risultato patologico nei 5 domini cognitivi indagati dall'OCS: attenzione, linguaggio, cognizione numerica, prassi e memoria;
- il valore delle scala GOS-E, semplificata in 4 livelli: decesso o stato vegetativo, disabilità grave, disabilità moderata, buon recupero;

- il valore della scala SRS, semplificata in 5 livelli: indipendente, supervisione notturna, supervisione part-time, supervisione full-time indiretta, supervisione full-time diretta.

Verranno sviluppati modelli multivariabili di regressione indipendenti, uno per ciascun outcome e momento di valutazione (4 e 12 mesi). Per il raggiungimento dei 3 obiettivi riabilitativi e per le anomalie nei 5 domini cognitivi indagati dall'OCS, essendo variabili dicotomiche, si utilizzeranno modelli di regressione logistica tradizionale. Per le scale GOS-E e SRS, poiché si tratta di variabili categoriche a 4 o 5 livelli, si utilizzeranno modelli di regressione logistica multinomiale.

L'analisi secondaria dello studio è orientata a tradurre gli indicatori di esito elencati sopra in indicatori di qualità dell'assistenza per le singole UGCA. Per fare questo, verranno utilizzati i modelli prognostici sviluppati per l'analisi principale. Attraverso questi modelli sarà possibile calcolare in ogni UGCA il numero atteso di insuccessi per ciascun esito dicotomico e il valore atteso di ciascuno dei possibili livelli per le variabili categoriche. Dal momento che i modelli sono sviluppati utilizzando tutti i pazienti ricoverati in tutte le UGCA partecipanti, essi rappresentano il risultato medio ottenuto da questi centri. Le frequenze attese in ciascuna UGCA, formulate usando i modelli sviluppati, corrisponderanno quindi al risultato che ci si sarebbe aspettati di vedere se la UGCA in questione si fosse comportata come la media delle UGCA partecipanti. Rappresentano, in altre parole, il riferimento (o *benchmark*) per la valutazione di qualità dell'assistenza. Il confronto fra le frequenze attese degli outcome di interesse e quelle effettivamente osservate in ciascuna UGCA costituirà l'indicatore di qualità dell'assistenza per il reparto. Verranno sviluppati tre diversi indicatori.

Standardized event ratio (SER)

Lo *standardized event ratio* (SER) è il rapporto tra il numero di eventi di interesse effettivamente osservato in un centro e quello che ci si sarebbe attesi se questo stesso centro avesse lavorato in accordo alla performance media di tutti i centri partecipanti, ovvero quello calcolato dal modello prognostico. Un valore di SER inferiore a 1 indica che la UGCA ha avuto un numero di eventi inferiore alla media. Viceversa un valore di SER superiore a 1 indica che la UGCA ha avuto un numero di eventi superiore alla media. Ogni SER sarà corredato dall'intervallo di confidenza.

Variable life adjusted display (VLAD)

Per le misure di outcome dicotomiche, si produrrà un *variable life adjusted display* (VLAD), che corrisponde ad una specifica realizzazione di una *cumulative sum control chart* (CUSUM). La performance del centro (riportata sull'asse delle ordinate) viene calcolata con la formula $(1 - ev) - Pr(ev)$, dove *ev* corrisponde ad una variabile dicotomica che assume valore 1 in caso di insuccesso e 0 in caso di successo e $Pr(ev)$ rappresenta la probabilità di insuccesso calcolata dal modello di regressione logistica. Così calcolato, il VLAD mostra la performance di ogni singolo centro (sulle ordinate) in funzione del tempo (sulle ascisse).

Banda di calibrazione

Si tratta di una rappresentazione grafica della relazione che lega, in ciascun reparto, la probabilità di eventi osservati (sull'asse delle ordinate) alla probabilità di eventi attesi, calcolati a partire dal modello prognostico (sull'asse delle ascisse). Una deviazione statisticamente significativa dalla perfetta calibrazione, che si ottiene quando il singolo centro ha una performance identica alla media, si verifica quando gli intervalli di confidenza al 95% della banda non comprendono la bisettrice del grafico. In altre parole, una deviazione dalla bisettrice indica che il risultato osservato nel centro in questione non è in linea con la media.

Metodi non basati su modelli prognostici: Matching

I tre indicatori descritti precedentemente si basano sull'affidabilità del modello prognostico utilizzato come *benchmark* della qualità dell'assistenza. Per valutare la robustezza dei risultati rispetto al modello prognostico sviluppato, verranno anche utilizzati indicatori basati su metodi non parametrici, indipendenti da tale modello. In particolare, si applicherà un disegno basato sul matching.

Innanzitutto, si identificherà un gruppo di caratteristiche dei pazienti, misurate all'ammissione della UGCA, che siano ritenute importanti per la prognosi. Questo passaggio sarà facilitato dal lavoro di selezione delle variabili necessario per lo sviluppo del modello prognostico.

In secondo luogo, per ogni centro, ciascun paziente verrà accoppiato (*matching*) ad altri K pazienti, simili al paziente selezionato rispetto ai fattori prognostici identificati ma trattati in centri differenti. Il matching verrà effettuato usando algoritmi basati sul propensity score, come descritto in letteratura. In questo modo, per ogni centro, si verrà a creare un gruppo di controllo con una casistica simile rispetto ai fattori prognostici rilevanti. La qualità dell'assistenza del centro verrà misurata in termini di differenza di rischio (*risk difference*) per ciascun indicatore di insuccesso tra ogni singolo centro e il suo gruppo di controllo. Tale misura sarà fornita con opportuno intervallo di confidenza.

Il parametro K , che controlla quanti soggetti di controllo verranno accoppiati ad ogni paziente, sarà scelto in base alla numerosità dei dati raccolti. Ci aspettiamo di essere in grado di effettuare questa analisi con un valore di K compreso tra 1 e 3.

5.5 Dimensione campionaria

Ci si aspetta che tra i 10 e i 20 centri aderiscano allo studio. Ogni centro ricovera in media 60 pazienti all'anno. Assumendo che questo numero di pazienti venga osservato per 15 centri partecipanti, ci si aspetta di raccogliere dati su circa 900 pazienti per anno. Per sviluppare un modello di regressione logistica, è comune considerare adeguato un campione che abbia almeno 10 eventi per ogni predittore incluso nel modello (Peduzzi et al., Journal of Clinical Epidemiology, 1996). Estendendo la raccolta dati per 30 mesi e assumendo che gli indicatori di insuccesso non siano frequenti (10% della casistica), sarà possibile sviluppare modelli predittivi che includano $0.1 * 2.250/10 = 22$ predittori. Con un tale numero di predittori, sarà possibile sviluppare modelli prognostici accurati, che tengano conto di numerose caratteristiche e fattori prognostici.

6. MONITORAGGIO DELLO STUDIO

I dati saranno monitorati centralmente dal Centro di Coordinamento Tiresia, secondo le proprie SOP. Ogni dubbio relativo ai dati ricevuti sarà discusso e risolto con i centri. Su base campionaria, alcuni centri verranno visitati (anche attraverso riunioni virtuali) per valutare l'effettiva corrispondenza fra i dati registrati sulla scheda dello studio e quelli riportati sulla cartella clinica. Sarà attivo un numero telefonico per qualsiasi tipo di problema relativo al protocollo.

7. CONSIDERAZIONI ETICHE

7.1 Raccolta dati ed analisi

Non saranno forniti incentivi ai centri per la partecipazione, ma sarà fatto in modo che tutti i pazienti eleggibili siano reclutati, considerando che non vi sono rischi per il paziente correlati alla partecipazione al progetto. In particolare, non verrà prodotto alcun rapporto ai centri che non avranno superato gli stretti controlli di qualità dei dati (inclusa la registrazione consecutiva dei pazienti eleggibili). Questa scelta produce un interesse diretto di ogni centro partecipante a mantenere la massima qualità dei dati raccolti e a inserire tutti i pazienti nel database.

Tutte le informazioni raccolte saranno protette da procedure rigorose che garantiscano la protezione della privacy e vietino

la diffusione di dati ad altri soggetti non espressamente autorizzati. Verranno a questo proposito rigorosamente seguite le normative nazionali ed europee per l'utilizzo dei dati del paziente.

I dati raccolti in questo studio saranno memorizzati centralmente per 10 anni dalla data di chiusura dello studio. A quel punto, tutti i dati raccolti per questo studio verranno definitivamente eliminati. Se tali dati saranno considerati in quel momento di particolare interesse per altri scopi scientifici, sarà richiesta alle autorità etiche competenti una specifica autorizzazione per continuare ad utilizzarli.

7.2 Sicurezza del database

Il database in cui verranno raccolti i dati è costruito appositamente per questa tipologia di studi, assicurando così un alto livello di protezione dei dati sensibili in esso contenuti.

L'inserimento dei dati dei pazienti avviene tramite autenticazione da parte dei clinici, in possesso di apposite chiavi di accesso. I dati raccolti sono cifrati tramite AES-GCM con chiave singola a 256 bit diversa per ogni paziente, per minimizzare danni in caso di leak. Queste chiavi sono archiviate in un database separato rispetto ai dati e l'accesso è consentito solo tramite WebApp previa autenticazione dell'utente, che ottiene un token di breve durata per l'accesso alle chiavi.

I dati raccolti vengono inoltre inviati al Centro di Coordinamento tramite protocollo sicuro https, le informazioni necessarie al solo fine di identificare il paziente per il miglioramento della compilazione da parte del clinico non vengono trasmesse.

I dati ricevuti dal Centro di Coordinamento mantengono lo status di pseudonimizzazione, l'accesso a tali dati è monitorato e abilitato, previa autorizzazione, alle sole figure preposte alle analisi.

7.3 Consenso informato

Poiché lo studio non implica alcun cambiamento diretto della pratica clinica, i pazienti o i loro rappresentanti legali saranno chiamati a dare il proprio consenso solamente all'utilizzo, ai fini esclusivi di ricerca scientifica e in forma pseudonimizzata, dei dati raccolti.

In Italia, nel caso in cui il paziente non abbia un rappresentante legalmente riconosciuto e non abbia mai raggiunto, durante la permanenza in UGCA, una lucidità tale da poter dare un consenso realmente informato, verrà applicato il "Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101".

All'allegato 1, capitolo 5 circa le "Prescrizioni relative al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica (aut. gen. n. 9/2016)", il garante segnala particolari prescrizioni per il trattamento di dati «necessario per la conduzione di studi effettuati con dati riferiti a persone che, in ragione della gravità del loro stato clinico, non sono in grado di comprendere le indicazioni rese nell'informativa e di prestare validamente il consenso».

Il garante autorizza il trattamento dei dati personali di tali pazienti, anche in assenza del loro consenso informato, nel rispetto dei limiti e delle condizioni indicate nel Provvedimento stesso.

Tali condizioni sono soddisfatte nel caso specifico dei pazienti senza rappresentante legalmente riconosciuto che non raggiungano mai, durante la permanenza in UGCA, una lucidità tale da poter dare un consenso realmente informato. Verranno in ogni caso informati della ricerca i parenti o le persone più prossime al paziente.

Inoltre, si rispetteranno tutte le prescrizioni circa la comunicazione, la diffusione e la sicurezza indicate dal Garante per il trattamento di dati sensibili.

8. ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO

Lo studio verrà coordinato centralmente dal Centro di Coordinamento Tiresia presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Villa Camozzi – 24020 Ranica (Bergamo). I responsabili dello studio e il comitato scientifico avranno la responsabilità scientifica e operativa.

8.1 *Comitati*

Coordinatore del progetto

Dott. **Guido Bertolini**

Laboratorio di Epidemiologia Clinica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Ranica (BG)

Investigatore Principale del progetto

Dott. **Jorge Navarro**

IRCCS S. Maria Nascente, Fondazione don Gnocchi, Milano

Comitato Scientifico

Dott. **Michele Acler**

Ospedale Riabilitativo Villa Rosa, Pergine Valsugana (TN)

Dott. **Stefano Bargellesi**

Azienda Ulss 2 Marca Trevigiana, Ospedale di Treviso

Dott. **Giannettore Bertagnoni**

Azienda ULSS 8 Berica, Vicenza

Dott.ssa **Chiara Mulè**

Fondazione Poliambulanza, Brescia

Dott. **Antonio De Tanti**

Centro Cardinal Ferrari, Parma

Dott.ssa **Rita Lorusso**

SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

Dott. **Bernardo Lanzillo**

IRCCS Telesse, ICS Maugeri, Telesse Terme (BN)

Dott.ssa **Susanna Lavezzi**

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Dott. **Francesco Lombardi**

Ospedale S. Sebastiano, Correggio (RE)

Dott. **Lucia Lucca**

Istituto S. Anna, Crotone

Dott. **Andrea Montis**

AOU di Modena, Modena

Dott. **Federico Posteraro**

USL Toscana Nord Ovest, Lucca

Dott.ssa **Anna Estraneo**

Consulente scientifico Fondazione Don Gnocchi, Firenze e S. Angelo dei Lombardi (AV)

Responsabile delle analisi statistiche

Dott. **Giovanni Nattino**

Laboratorio di Epidemiologia Clinica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Ranica (BG)

Project manager

Dott.ssa **Giulia Irene Ghilardi**

Laboratorio di Epidemiologia Clinica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Ranica (BG)